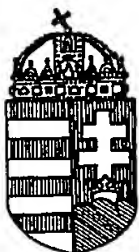


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 839 B

(21) A bejelentés száma: 1786/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 04. 13.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 417/12

A 61 K 31/425

A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 11. 28. SZKV 94/11

(72) Feltalálók:

Mondeshka, Donka Minkova, Szófia (BG)
Atanassova, Tashka Koleva, Szófia (BG)
dr. Petkova, Ljudmila Vutova, Szófia (BG)
Nakov, Anton Ivanov, Szófia (BG)
Ivanova, Zoja Tancheva, Szófia (BG)

(73) Szabadalmaz:

Tekhnologichen Kombinat za Promishlena
Mikrobiologia, Razgrad (BG)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás ureido-tiazol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új
ureido-tiazol-származékok és e vegyületeket tartalma-
zó gyógyászati készítmények előállítására.

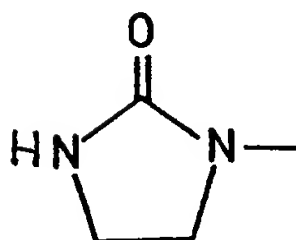
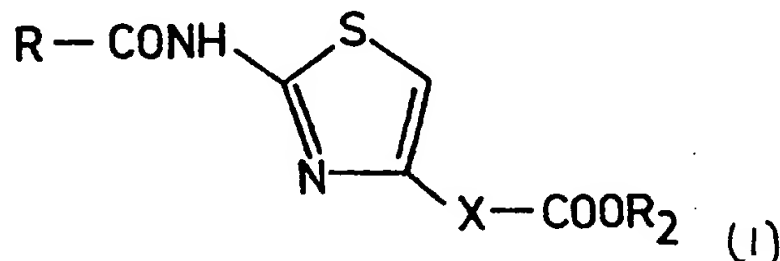
Az (I) általános képletben

R jelentése (a) vagy (b) képletű csoport,

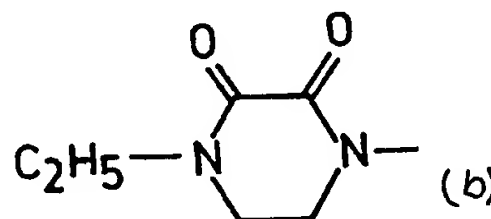
R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-
csoport; és

X jelentése *szin*-(metoxi-imino)-csoport, >C=O vagy
-CH₂-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyulladáscsök-
kentő hatást mutatnak.



(a)



(b)

A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 209 839 B

A találmány tárgya eljárás gyulladáscsökkentő hatású, új ureido-tiazol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Ismertek az irodalomból olyan 2-amino-tiazol-származékok, amelyek 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmaznak, és immunmoduláló hatásuk van; ezért immunhiányos megbetegedésekben alkalmazhatók.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új ureido-tiazol-származékok előállítására.

Az (I) általános képletben

R jelentése (a) vagy (b) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és

X jelentése *szin*-(metoxi-imino)-csoport >C=O vagy –CH₂– csoport.

A találmány szerint a (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben X jelentése a fentiekben meghatározott, Z jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy –Si(CH₃)₃ csoport, és Y hidrogénatomot vagy –Si(CH₃)₃ csoportot jelent – egy R–COCl (II) általános képletű karbamoil-kloriddal – ahol R jelentése a fentiekben meghatározott – vízmentes közegben, valamilyen hidrogén-kloridot megkötő szer, 0 °C és az acilezési reakcióhoz felhasznált oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatunk, és adott esetben a védőcsoportot lehasítjuk.

Az acilezési reakcióban oldószerként célszerűen alkalmazhatók: halogénezett szénhidrogének, például a diklór-metán, kloroform, szén-tetraklorid; rövid szénláncú zsírsavak észterei, így az etil-acetát vagy butil-acetát; rövid szénláncú dialkil-keetonok, például az aceton és a metil-etil-keeton; gyűrűs éterek, például a tetrahidrofuran; valamint szénhidrogének, így a benzol és toluol.

Azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben Y és Z jelentése egyaránt –Si(CH₃)₃ csoport, vagy Y jelentése hidrogénatom, és Z –Si(CH₃)₃ csoportot jelent, ismert szililezési módszerrel, az e területen jól ismert szililezőszerek alkalmazásával állíthatók elő.

Az acilezési reakcióban képződő hidrogén-klorid megkötésére alkalmas vegyület (hidrogén-klorid-akceptor) például a trietil-amin, dimetil-anilin, piridin; alkalmazhatjuk azonban a megfelelő amidok vagy karbamidok N-szilil-származékainak és trietil-ammónium-kloridnak a keverékét is.

Az acilezési reakció komponenseit alkalmazhatjuk ekvimólos mennyiségekben vagy – a végtermék hozamának emelése és a (II) általános képletű vegyületek gazdaságosabb kiaknázása érdekében – a (III) általános képletű karbamoil-kloridokat használhatjuk 0,1–0,3 mólos feleslegben a választott szerves oldószertől és a reakciókörülményektől függően. A reakció végrehajtása után, a megfelelő ureido-tiazol-származék elkülönítése során az el nem reagált karbamoil-kloridokat vízben könnyen oldható, neutrális termékek alakítjuk át, s ez egyszerűsíti a végtermék elkülönítését és tisztítását.

A (II) általános képletű vegyületek (III) általános képletű karbamoil-kloridokkal történő acilezése széles

hőmérsékleti határok között – 0 °C-tól a választott oldószer forráspontjáig terjedő hőmérséklettartományban – 2–28 órás időtartammal végezhető. Alacsony hőmérséklet csökkenti az acilezési reakció hozamát.

5 Az acilezési reakció körülményeinek szabályozásával, valamint a kapott ureido-tiazol-származék elkülönítésének módjával biztosíthatjuk azon találmány szerinti vegyületek szin-konfigurációját, amelyek előállításához olyan (II) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben X jelentése *szin*-(metoxi-imino)-csoport.

A találmány szerinti új ureido-tiazol-származékok gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek.

15 A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

2-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-2-szin-(metoxi-imino)-ecetsav-metil-észter előállítása

20 4,3 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxi-imino)-ecetsav-metil-észter és 60 ml diklór-metán elegyét 0–5 °C-ra hűtjük, és 3,5 g (24 mmól) 1-(klór-karbonil)-2-imidazolidinon és 3,3 ml trietil-amin elegyét adjuk hozzá, utána 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és szűrjük. A szűrletet előbb híg sósavoldattal, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz diizopropil-étert adva csapadék alakjában 5,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemzés a C₁₁H₁₂N₅O₅ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 327,31):

számított: C 40,36%, H 4,00%, N 21,40%;

35 talált: C 40,38%, H 4,11%, N 21,44%.

H-NMR-színkép (CDCl₃, δ ppm):

3,18, 3,60 (4H, m), 4-CH₂ és 5-CH₂;

3,65 (3H, s) és 3,85 (3H, s), –CO₂CH₃ és –NOCH₃;

7,04 (1H, s), 5-H;

40 7,70 (1H, s, széles), 2-CONH;

11,10 (1H, s, széles), 2-CONH.

IR-színkép (KBr): 3300, 3180, 1720, 1690, 1525, 1260 és 1020 cm⁻¹.

2. példa

2-[2-(2,3-Dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-2-szin-(metoxi-imino)-ecetsav-metil-észter előállítása

50 A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő úgy, hogy 4,3 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxi-imino)-ecetsav-metil-észter, 3,6 ml (26 mmól) trietil-amin és 5,3 g (26 mmól) 2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karbonil-kloridot reagáltatunk. Vákuumban végzett bepárlás után a reakcióelegy bepárlási maradékát szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és tetrahidrofuran elegyét alkalmazzuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva 5,8 g cím szerinti terméket kapunk.

60 Elemzés a C₁₄H₁₇N₅O₆S összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 383,38):

számított: C 43,86%, H 4,47%, N 18,27%;
talált: C 43,77%, H 4,39%, N 18,31%.

¹H-NMR-színkép (CDCl₃, δ ppm):

1,14 (3H, t) és 3,36 (2H, q), -N-C₂H₅;
3,45 (2H, m) és 4,00 (2H, m), 5-CH₂ és 6-CH₂;
3,73 (3H, s) és 3,85 (3H, s), -N-OCH₃ és -CO-OCH₃;
6,94 (1H, s), 5'-H;
11,82 (1H, széles, D₂O-val cserélhető), 2-CONH;
IR színkép (KBr): 3400, 3180, 1730, 1690, 1438, 1525, 1720, 1280, 1038 cm⁻¹.

3. példa

2-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-2-szin-(metoxi-imino)-ecetsav előállítása

4,0 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxi-imino)-ecetsav és 30 ml kloroform szuszpenziójához 6,7 ml (44 mól) trietil-amint és 5,6 ml (44 mmól) trimetil-klór-szilánt adunk. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt 3 órán át forraljuk, majd szűrjük, utána a szűrletet -5 °C-ra hűtjük, 2,9 ml (21 mmól) trietil-amint és 3,1 g (21 mmól) 1-(klór-karbonil)-2-imidazolidinont adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük, és utána szűrjük. A szűrlethez 30 ml vizet adunk, és a keverést további 20 percen át folytatjuk. Ekkor a reakcióelegy pH-értékét 1,5-re állítjuk, és a fázisokat elkülönítjük. A kloroformos fázist előbb híg sósavoldattal, utána vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemzés a C₁₀H₁₁N₅O₅ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 313,29):

számított: C 38,34%, H 3,54%, N 22,36%;
talált: C 38,39%, H 3,61%, N 22,41%.

¹H-NMR-színkép (DMSO-d₆, δ ppm):

3,26 és 3,72 (4H, m), 4'-CH₂ és 5'-CH₂;
3,72 (3H, s), -N-OCH₃;
7,16 (1H, s), 5-H;
7,82 (1H, s; D₂O-val cserélhető), 2'-CONH;
11,24 (1H, s, széles, D₂O-val cserélhető), 2-CONH.

4. példa

2-[2-(2,3-Dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-2-szin-(metoxi-imino)-ecetsav előállítása

4,6 ml (22 mmól) hexametil-diszilazánt adunk 4,0 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxi-imino)-ecetsav és 15 ml diklór-metán szuszpenziójához, majd a reakcióelegyet keverés közben visszafolyatós hűtő alatt 4 órán át forraljuk, és utána -5 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk hűtés közben 3,0 ml (22 mmól) trietil-amint és 4,5 g (22 mmól) 2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karbonil-kloridot, és a reakcióelegyet 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük. A szűrlethez 30 ml vizet adunk, 20 percig hidrolizáljuk, utána a pH-értékét 1,5-re állítjuk, és a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a nyers terméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként kloroform és tetrahidrofuran 18:2 arányú elegyét

alkalmazzuk. Az eluátum bepárlásával 5,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemzés a C₁₃H₁₅N₅O₆S összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 369,38):

számított: C 42,28%, H 4,09%, N 18,96%;
talált: C 42,25%, H 4,12%, N 18,77%.

¹H-NMR-színkép (DMSO-d₆, δ ppm):

1,17 (3H, t) és 3,40 (2H, q), -N-C₂H₅;
3,50 (2H, m) és 4,08 (2H, m), 5-CH₂ és 6-CH₂;
3,72 (3H, s), -N-OCH₃;
7,02 (1H, s), 5-H;
11,6 (1H, s, széles, D₂O-val cserélhető), 2-CONH.

5. példa

2-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-ecetsav-etil-észter előállítása

E vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő úgy, hogy 1,9 g (10 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-ecetsav-etil-észtert és 1,6 g (11 mmól) 1-(klór-karbonil)-2-imidazolidinont 1,5 ml (11 mmól) trietil-amin, mint hidrogén-klorid-megkötő jelenlétében reagáltatunk. Így 2,2 g cím szerinti terméket kapunk.

Elemzés a C₁₁H₁₄N₄O₄ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 298,31):

számított: C 44,29%, H 4,73%, N 18,78%;
talált: C 44,32%, H 4,80%, N 18,82%.

¹H-NMR-színkép (DMSO-d₆, δ ppm):

1,10 (3H, t) és 3,9 (2H, q), -OC₂H₅;
3,47 (2H, s), 4-CH₂;
3,24 és 3,69 (4H, m), 4'-CH₂ és 5'-CH₂;
6,67 (1H, s), 5-H;
7,75 (1H, s, széles), 2'-CONH;
11,13 (1H, s, széles, D₂O-val cserélhető), 2-CONH;
IR színkép (KBr): 3295, 3175, 1735, 1720, 1680, 1410, 1425, 1435, 1350, 1250, 1020 cm⁻¹.

6. példa

2-[2-(2,3-Dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-ecetsav-etil-észter előállítása

E vegyületet a 2. példában leírt eljárással állítjuk elő úgy, hogy 1,9 g (10 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-ecetsav-etil-észtert 2,7 g (13 mmól) 2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karbonil-kloriddal 1,8 ml (13 mmól) trietil-amin, mint hidrogén-klorid-akceptor jelenlétében reagáltatunk. Így 2,9 g hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Elemzés a C₁₄H₁₈N₄O₅S összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 354,34):

számított: C 47,45%, H 5,12%, N 14,81%;
talált: C 47,48%, H 5,11%, N 15,79%.

¹H-NMR-színkép (DMSO-d₆, δ ppm):

1,03 (3H, t) és 3,27 (2H, q), -N-C₂H₅;
1,12 (3H, t) és 3,92 (2H, q), -COOC₂H₅;
3,50 és 3,88 (4H, m), 5-CH₂ és 6-CH₂;
3,54 (2H, s), 4-CH₂;
6,81 (1H, s), H-5;
11,28 (1H, s, széles, D₂O-val cserélhető), -CONH;
IR színkép (KBr): 3390, 1710, 1680, 1520, 1410, 1425, 1435, 1350, 1285, 1138 cm⁻¹.

7. példa

2-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-ecetsav előállítása

E vegyületet a 3. példában leírt eljárással állítjuk elő úgy, hogy előbb 3,2 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-ecetsavat 5,6 ml (44 mmól) klór-trimetil-szilánal 6,1 ml (44 mmól) trietil-amin, mint hidrogén-klorid-akceptor jelenlétében szililezünk, majd az így kapott szilil-észtert 3,1 g (21 mmól) 1-(klór-karbonil)-2-imidazolidinonnal acilezzük. Így 3,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemzés a $C_9H_{10}N_4O_4S$ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 270,26):

számított: C 39,99%, H 3,73%, N 20,73%;

talált: C 40,01%, H 3,78%, N 20,76%.

1H -NMR-színkép (DMSO- d_6 , δ ppm):

3,53 (3H, s), 3,28 (2H, q) és 3,72 (4H, m), 4'-CH₂ és 5'-CH₂;

6,67 (1H, s), 5-H;

7,78 (1H, széles);

11,13 (1H, s széles, D₂O-val cserélhető), 2'-CONH és 2-CONH.

8. példa

2-[2-(2,3-Dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-ecetsav előállítása

E vegyületet a 4. példában leírt eljárással állítjuk elő úgy, hogy 3,2 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-ecet-savat 4,6 ml (22 mmól) hexametil-diszilazánnal szililezünk, majd az így kapott szilil-észtert 4,5 g (22 mmól) 2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karbonil-kloriddal valamilyen hidrogén-klorid-akceptor jelenlétében acilezzük. Így 4,8 g cím szerinti vegyülethez jutunk.

Elemzés a $C_{12}H_{14}N_4O_5S$ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 326,32):

számított: C 44,17%, H 4,32%, N 17,7%;

talált: C 44,21%, H 4,35%, N 17,27%.

1H -NMR-színkép (DMSO- d_6 , δ ppm):

1,07 (3H, t), 3,25 (2H, q), -N-C₂H₅;

3,35 és 3,78 (4H, m), 5-CH₂ és 6-CH₂;

3,54 (2H, s), 4-CH₂;

6,81 (2H, s), 5-H;

11,27 (1H, s széles, D₂O-val cserélhető) -CONH.

9. példa

2-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-glioxilsav-etil-észter előállítása

4,0 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-glioxilsav és 50 ml tetrahidrofurán keverékét 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, 3,2 ml trietil-amint és 3,3 g (23 mmól) 1-(klór-karbonil)-2-imidazolidinont adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 5-6 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ekkor szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük, és a szűrletből a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk. A maradékot 50 ml kloroformban oldjuk, és ezt az oldatot előbb híg sósavoldattal, utána vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz diizopropil-étert adva a cím

szerinti vegyületet csapadék alakjában 4,6 g hozammal nyerjük.

Elemzés a $C_{11}H_{12}N_4O_5S$ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 312,30):

számított: C 42,30%, H 3,87%, N 17,94%;

talált: C 42,43%, H 3,92%, N 18,03%.

1H -NMR-színkép (DMSO- d_6 , δ ppm):

1,22 (3H, t) és 4,19 (2H, q), -OC₂H₅;

3,24 és 3,27 (4H, m), -4'-CH₂ és 5'-CH₂;

8,15 (1H, s), 5-H;

7,90 (1H, s széles) és 11,58 (1H, széles, D₂O-val cserélhető), -2'-CONH és 2-CONH.

10. példa

2-[2-(2,3-Dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-glioxilsav-etil-észter előállítása

E vegyületet a 9. példában leírt eljárással állítjuk elő úgy, hogy 4,0 g (20 mmól) 2-(2-amino-4-tiazolil)-glioxil-sav-etil-észtert 4,9 g (24 mmól) 2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karbonil-kloriddal és 3,3 ml (24 mmól) trietil-aminnal reagáltatunk. A kloroformos oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Az eluátumot vákuumban bepárolva 6,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemzés $C_{14}H_{16}N_4O_6S$ összegképlet alapján (relatív molekulatömeg 368,36):

számított: C 45,65%, H 4,38%, N 15,21%;

talált: C 45,74%, H 4,41%, N 15,17%.

1H -NMR-színkép (DMSO- d_6 , δ ppm):

1,05 (3H, t) és 3,30 (2H, q), -N-C₂H₅;

1,25 (3H, t) és 4,18 (2H, q), -COOC₂H₅;

3,50 (2H, m) és 3,89 (2H, m), 5-CH₂ és 6-CH₂;

3,18 (1H, s), 5-H;

11,68 (1H, s széles, D₂O-val cserélhető), -CONH.

11. példa

A találmány szerinti új ureido-tiazol-származékok gyulladáscsökkentő hatását Winter és munkatársai vizsgálati módszerével a karragenin-ödémán vizsgáltuk; eredményeinket az 1., 2., 3., 4., 5. és 6. táblázatokban mutatjuk be.

1. táblázat

A 2-[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-2-szin-(metoxi-imino)-ecetsav-metil-észter (1. példa szerinti vegyület) hatása

Adag	Kezdeti érték	1 óra	2 óra	3 óra	4 óra	5 óra	24 óra
		után					
1 mg	1	1,29 129%	1,52 152%	1,58 158%	1,67 167%, 1,59 159%	1,41	
3 mg	0,96	1,40 146%	1,37 143%	1,57 164%	1,66 173%	1,57 164%	1,38 144%
5 mg	1,06	1,31 123%	1,46 138%	1,64 154%	1,72 166%	1,73 165%	1,23 115%
10 mg	1,04	1,21 116%	1,27 122%	1,47 141%	1,61 155%	1,58 152%	1,17 113%

Kontroll	0,91	1,28 141%	1,58 174%	1,72 189 =	1,77 195%	1,80 198 =	1,38 152%
----------	------	--------------	--------------	---------------	--------------	---------------	--------------

2. táblázat

A 2-[2-(2,3-Dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-2-szin-(metoxi-imino)-ecetsav-metil-észter (2. példa szerinti vegyület) hatása

Adag	Kezdeti érték	1 óra	2 óra	3 óra	4 óra	5 óra	24 óra
		után					
1 mg	0,96	1,27 132%	1,55 161%	1,60 166%	1,66 172%	1,63 169%	1,45 151%
3 mg	1,0	1,39 139%	1,40 140%	1,57 157%	1,67 167%	1,62 162%	1,35 135%
5 mg	1,04	1,29 124%	1,46 140%	1,62 155%	1,72 165%	1,74 167%	1,25 120%
10 mg	1,06	1,22 115%	1,25 117%	1,46 137%	1,63 154%	1,60 151%	1,15 108%
Kontroll	0,92	1,29 140%	1,61 175%	1,71 185%	1,77 192%	1,83 199%	1,43 155%

3. táblázat

A 2-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-ecetsav-etil-észter (5. példa szerinti vegyület) hatása

Adag	Kezdeti érték	1 óra	2 óra	3 óra	4 óra	5 óra	24 óra ^
1 mg	0,87	1,23 141%	1,36 156%	1,39 160%	1,53 175%	1,47 169%	1,16 133%
3 mg	0,91	1,29 142%	1,18 130%	1,25 137%	1,45 159%	1,30 143% 1,18 130%	
5 mg	0,94	1,08 115%	1,20 128%	1,31 139%	1,43 152%	1,49 159%	1,14 121%
10 mg	0,95	1,06 113%	1,20 126%	1,33 140%	1,46 154%	1,54 162%	1,07 113%
Kontroll	0,91	1,28 141%	1,58 174%	1,72 189%	1,77 195%	1,80 198%	1,38 152%

4. táblázat

A 2-[2-(2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-ecetsav-etil-észter (6. példa szerinti vegyület) hatása

Adag	Kezdeti érték	1 óra	2 óra	3 óra	4 óra	5 óra	24 óra
		után +					
1 mg	0,90	1,25 139%	1,34 149%	1,40 156%	1,52 168%	1,50 166%	1,12 124%
3 mg	0,92	1,30 141%	1,30 141%	1,32 142%	1,47 158%	1,38 148%	1,12 120%
5 mg	0,94	1,10 117%	1,23 129%	1,34 142%	1,43 152%	1,50 160%	1,10 117%
10 mg	0,95	1,08 113%	1,20 126%	1,36 143%	1,42 149%	1,52 160%	1,10 115%

Kontroll	0,93	1,31 140%	1,69 174%	1,75 188%	1,80 193%	1,85 199%	1,35 146%
----------	------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

5. táblázat

A 2-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-glioxilsav-etil-észter (9. példa szerinti vegyület) hatása

Adag	Kezdeti érték	1 óra	2 óra	3 óra	4 óra	5 óra	24 óra
		után					
1 mg	0,96	1,32 135%	1,54 160%	1,72 179%	1,62 169%	1,56 163%	1,31 147%
3 mg	0,97	1,32 136%	1,57 162%	1,67 165%	1,57 162%	1,67 172%	1,27 131%
5 mg	1,11	1,38 124%	1,63 147%	1,73 158%	1,75 158%	1,69 152%	1,34 121%
10 mg	1,05	1,36 130%	1,68 160%	1,85 176%	1,68 160%	1,73 164%	1,25 119%
Kontroll	1,01	1,28 127%	1,42 141%	1,72 171%	1,71 171%	1,69 168%	1,35 134%

6. táblázat

A 2-[2-(2,3-dioxo-4-etil-piperazin-1-karboxamido)-4-tiazolil]-glioxilsav-etil-észter (10. példa szerinti vegyület) hatása

Adag	Kezdeti érték	1 óra	2 óra	3 óra	4 óra	5 óra	24 óra
		után					
1 mg	0,90	1,30 144%	1,54 171%	1,61 179%	1,67 186%	1,57 174%	1,27 141%
3 mg	0,95	1,15 121%	1,26 133%	1,55 163%	1,59 167%	1,64 173%	1,21 127%
5 mg	0,96	1,21 126%	1,30 135%	1,55 161%	1,52 158%	1,61 168%	1,15 120%
10 mg	0,95	1,07 112%	1,34 141%	1,33 140%	1,44 152%	1,54 162%	1,12 118%
Kontroll	1,01	1,28 127%	1,42 141%	1,72 171%	1,72 171%	1,69 168%	1,35 134%

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

45

1. Eljárás (I) általános képletű ureido-tiazol-származékok előállítására, – ahol az (I) általános képletben R jelentése (a) vagy (b) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és

50

X jelentése szin-(metoxi-imino)-csoport >C=O vagy –CH₂-csoport,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben X jelentése a fentiekben meghatározott, Z jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy –Si(CH₃)₃ csoport, és Y hidrogénatomot vagy –Si(CH₃)₃ csoportot jelent – egy (III) általános képletű R–COCl összetételű karbamoil-kloriddal –

55

ahol R jelentése a fentiekben meghatározott – acilezünk és adott esetben a védőcsoportot lehasztjuk.

60

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az acilezést vízmentes szerves oldószerben, előnyösen valamilyen halogénezett szénhidrogénben vagy valamilyen rövid szénláncú zsírsav-észterben végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az acilezést hidrogén-kloridot megkötő szer (hidrogén-klorid-akceptor) jelenlétében végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az acilezést 0 °C és az acilezéshez használt

oldószer forráspontja közötti hőmérséklettartományban hajtjuk végre.

5. Eljárás gyulladáscsökkentő hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított valamilyen (I) általános képletű ureido-tiazol-származékot – ahol az (I) általános képletben R, R₂ és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott – a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és vivőanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

